

LE VIET THANG 論文内容の要旨

主論文

Role of Connective Tissue Growth Factor and Angiotensin II in Tubulointerstitial Fibrosis in
Experimental Obstructive Nephropathy

実験的閉塞性腎症の間質尿細管線維化における CTGF と Angiotensin II の役割

Viet Thang Le、重松和人、Zha Yan、Arifa Nazneen、Mohammed S. Razzaque、田口 尚

Acta Medica Nagasakiensia (印刷中)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員 : 田口 尚教授)

緒言

慢性に経過する腎障害の進展には、コラーゲンを含む細胞外基質の沈着による間質尿細管の線維化が大きく関与している。CTGF は腎組織における基質の過剰沈着を誘導し、強い線維化因子である TGF- β 1 の発現を調節している。一方、renin-angiotensin system (RAS) も腎間質の線維化に関与していると考えられるようになったが、機序については不明な点が多い。Unilateral ureteral obstruction (UUO) モデルを用いて間質線維化関連因子の発現を検索し、特に、CTGF と angiotensin II (Ang-II) の発現の関連について検討した。

対象と方法

雌性 SD ラットを用いて、開腹後に左側尿管の閉塞を行った群 (n=10) を実験群、開腹のみを対照群 (n=6) として、尿管結紮 7 日後、14 日後に犠牲死させた。腎組織を HE, PAS, Masson-Trichrome 染色を用いて検索し、免疫組織化学に CTGF、Ang-II、TGF- β 1, collagen type III, α -SMA の発現を検索した。また、それぞれについて二重染色を行い、co-localization を検討した。CTGF の産生細胞を明らかにするために、CTGF mRNA の発現を in situ hybridization を用いて検索し、RT-PCR を用いた検索は CTGF mRNA と TGF- β 1 mRNA について行った。

結果

(1) 組織学的には 7 日目では尿細管の局所性の拡張や間質の浮腫や軽度の線維化を示

した。14日目では尿細管の拡張はびまん性となり間質の線維化や細胞浸潤も強くなっていた。

- (2) III型コラーゲン、 α -SMA、CTGF、Ang-II、TGF- β 1の発現はいずれも7日、14日と増強していった。
- (3) RT-PCRによる検索でもCTGF mRNAとTGF- β 1 mRNAは7日、14日と増強した。
- (4) in situ hybridization ではCTGF mRNAの発現は尿細管上皮細胞と間質細胞に認められ、間質線維化の進行とともに増強した。
- (5) 二重染色ではCTGFの発現はAng-IIおよびTGF- β 1の各々の発現とも有意の相関を示していた。

考察

UUOモデルではAng-IIの発現は間質線維化の進展とともに発現が増強していくことが示された。また、免疫二重染色を用いて、Ang-IIの発現がCTGFやTGF- β 1の発現の強さや局在とも相関していることを始めて示した。RASの活性化はhemodynamic mechanismのみでなく、non-hemodynamic mechanismで、腎組織の線維化に関与しているが、本研究の結果は、Ang-IIの腎局所での発現により誘導される尿細管上皮細胞や間質細胞のCTGFやTGF- β 1の過剰産生を介して間質線維化を引き起こすという機序の可能性を示唆している。UUOモデルにおける間質線維化機序にはCTGF/TGF- β 1とAng-IIの調節作用が強く関わっていると考えられ、その抑制機構の解明を通じて慢性に経過する腎障害の治療戦略への応用が期待される。